

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität München
Vorstand: Professor Dr. W. Spann

**MAKROSKOPISCH-STEREOLOGISCHE
BESTIMMUNG VON VOLUMINA UND
OBERFLÄCHEN DEFINIERTER ANTEILE
DES MENSCHLICHEN GEHIRNS
ZUR KLÄRUNG DES ÖRTLICHEN UND
ZEITLICHEN BEGINNS
BIOLOGISCHER ALTERUNGSPROZESSE**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jutta Schimmelpfennig
aus Bamberg

Jahr 1981

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität München

Vorstand: Professor Dr. W. Spann

**MAKROSKOPISCH-STEREOLOGISCHE
BESTIMMUNG VON VOLUMINA UND
OBERFLÄCHEN DEFINIERTER ANTEILE
DES MENSCHLICHEN GEHIRNS
ZUR KLÄRUNG DES ÖRTLICHEN UND
ZEITLICHEN BEGINNS
BIOLOGISCHER ALTERUNGSPROZESSE**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München


vorgelegt von
Jutta Schimmelpfennig
aus Bamberg

Jahr 1981

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.E.Liebhardt

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Mai 1981



I N H A L T

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
2. MATERIAL UND METHODEN	3
2.1 Untersuchungsgut	3
2.2 Materialgewinnung und Fixation	3
2.3 Praeparation des Materials	4
2.3.1 Färben	4
2.3.2 Schneiden	4
2.3.3 Fotografieren	4
2.3.4 Asservierung	5
2.3.5 Kennzeichnung	5
2.4 Mathematische Bearbeitung des Zahlenmaterials	6
2.4.1 Ermittlung der relativen Volumenanteile und der Absolutvolumina	6
2.4.2 Ermittlung der relativen Oberflächenanteile und der absoluten Oberflächen	7
3. MESSERGEBNISSE UND AUSWERTUNG	8
3.1 Darstellung der mittleren relativen Volumenanteile	8
3.2 Darstellung der mittleren Oberflächenanteile	16
3.3 Vergleich von Absolutvolumina und Oberflächen mit dem Gewicht unsezierter Hirne	17
4. DISKUSSION	21
5. ZUSAMMENFASSUNG	27
6. LITERATURHINWEISE	28
LEBENS LAUF	

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Es entstand der Wunsch, die durch das biologische Altern bedingten Veränderungen des menschlichen Gehirnes, sowohl die weißen als auch die grauen Substanzen betreffend, mikroskopisch und makroskopisch gezielter an einer größeren und selektierteren Auswahl menschlicher Gehirne zu erfassen als es bisher geschehen war (4, 15, 16).

Vorhergehende Untersuchungen hatten ergeben, daß das Gehirn im Laufe des Alterungsprozesses an Gewicht abnimmt (4, 16, 22, 30) und es im besonderen nach Berücksichtigung der säkularen Akzeleration und Abzug der Sol-Gel-Verschiebung mit zunehmendem Alter (6, 16) zu einer echten Substanzabnahme kommt. Diese oben genannten Veränderungen finden nach Spann (30) und Haug (16) mit Sicherheit zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr statt und beginnen nicht wie früher häufig angenommen (5, 19) schon im Adoleszentenalter. Sehr wahrscheinlich ist allerdings, daß die ersten makroskopisch erkennbaren Altersveränderungen erst nach dem 60. Lebensjahr deutlichere Ausmaße annehmen (16, 19).

Aufgrund weiterer Untersuchungen (13, 25, 29, 35) fanden die Vermutungen Unterstützung, daß die verschiedenen Grisea unterschiedlich vom Alterungsprozeß betroffen sind, was unter anderem auch durch die unterschiedlichen Neuronensysteme bedingt sein soll (2, 11, 31). Man kann zudem annehmen, daß phylogenetisch ältere Hirnbereiche vom Altersinvolutionsprozeß später betroffen werden als phylogenetisch jüngere (12, 27).

Um die Hypothesen belegen zu können, daß

- a) in den verschiedenen Hirnanteilen der Alterungsprozeß örtlich und zeitlich unterschiedlich einsetzt und voranschreitet, und
- b) die Annahme, daß ein Altersinvolutionsprozeß erst jenseits des 60. Lebensjahres (16, 19) makroskopisch deutlich nachweisbar wird, richtig ist, wurde es notwendig, eine wesentlich größere Anzahl an Stichproben mit gleichmäßiger Verteilung auf alle Altersgruppen, als bisher geschehen war, auf die oben genannten Kriterien hin zu untersuchen. Vor allem sollte auch eine Variationsbreite von bis zu 40 % (16) zu vermeiden sein, was bei den bisherigen kleineren Untersuchungen unumgänglich gewesen war (5, 8, 13).

Seit der Anerkennung und allgemeinen Einführung der Stereologie in den letzten 15 Jahren (15, 19) als einfache Methodik (1, 10, 14, 24, 33) das Problem der Messung von Oberflächen, Volumina, Längen, Dichten von Gewebeanteilen und weiteren Parametern auf einfache Zählmethoden zu reduzieren (20, 34), sah man sich in der Lage, durch Punktzählung, der einfachsten und am wenigsten aufwendigen Methode mikroskopisch und makroskopisch objektive und vergleichbare Größen im menschlichen Gehirn zu erfassen und in Maß und Zahl festzuhalten.

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung soll die Unterstützung der Hypothese sein, daß sich sowohl im menschlichen Großhirn als Gesamtheit als auch in den relativen Volumina und Oberflächen definierter Hirnanteile vor dem 50. Lebensjahr keine makroskopisch erkenn- und meßbaren Altersinvolutionsprozesse nachweisen lassen.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Untersuchungsgut

Der vorliegenden Untersuchung lagen 30 männliche Gehirne im Alter von 25 bis 50 Jahren vor, die dem Institut für Rechtsmedizin in München zur Obduktion übergebenen Leichen entnommen worden waren. Die ausgewählten Hirne ließen makroskopisch keine durch endo- oder exogene Ursachen bedingte Schädigungen erkennen. Für den weiteren Untersuchungsverlauf wurden die Hirne in drei Altersgruppen aufgeteilt, und zwar einmal in sechs Hirne im Alter von 25 bis 30 Jahren, zum anderen in 12 Hirne im Alter von 31 bis 40 Jahren, und noch einmal in 12 Hirne im Alter von 41 bis 50 Jahren.

2.2 Materialgewinnung und Fixation

Jedes Hirn wurde dem Schädel in typischer Weise (30) entnommen und sofort unseziert gewogen und das Gewicht protokolliert. Das mittlere unsezierte Gewicht der 30 vorliegenden Gehirne betrug 1474 g (30).

Anschließend wurden Groß- und Kleinhirn, sowie die Großhirnhemisphären durch einen Schnitt nach Flechsig getrennt und in einem Hirntopf mit 5 l einer 10 %igen Formalinlösung frei schwimmend gelagert. Nach 48 Std. wurde die Lösung erneuert und das Gehirn darin für mindestens 10 Wochen gelagert (9, 32) und fixiert (20).

2.3 Praeparation des Materials

Das fertig fixierte Gehirn wurde der Lösung entnommen und erneut gewogen. Die weichen Hirnhäute wurden mit einer Pinzette entfernt, die Großhirnhemisphären wurden zusammengesetzt und im Maßstab 1 : 1 von oben und von beiden Seiten fotografiert. Die größte Ausdehnung vom Frontal- bis zum Occipitalpol bestimmte man mit einer Schublehre.

2.3.1 Färben

Am intakten Großhirn wurden die Sulci praecentrales, centrales und postcentrales farbig markiert, indem klarer, nach Vorschrift zubereiteter Tortenguß mit den Histologiefarben Alcian- und Astrablau, Brilliantgrün und Kongorot gefärbt und in flüssigem Zustand mit einer 20 ml Einmalspritze in die entsprechende Sulci gespritzt wurde.

2.3.2 Schneiden

Nach Erstarren der Gelatinemasse wurde jede Hemisphäre für sich in eine Schneidevorrichtung gelegt und beginnend am Frontalpol in 1 cm gleichmäßig dicke Scheiben geschnitten.

2.3.3 Fotografieren

Die Rückansicht jeder so gewonnenen Hirnscheibe wurde einschließlich des Occipitalpols fotografiert (17). Davon wurden Schwarzweißbilder im Maßstab 1:1 angefertigt.

2.3.4 Asservierung

Anschließend wurde jede Scheibe mit einigen Millilitern konzentrierter Formalinlösung (36 bis 40 %) in einem Plastiktütchen eingeschweißt und für weitere mikroskopische Untersuchungen aufgehoben. Dies geschah ebenso mit dem Kleinhirn.

2.3.5 Kennzeichnung

Auf den Schwarzweißfotos wurden mit alkohollöslichen Farbstiften die nachfolgend definierten Grisea für die spätere Auswertung farbig markiert (24).

1. Lobus frontalis	lila
2. Gyrus cingulus	orange
3. Insula	orange
4. Lobus temporalis	grün
5. Gyrus praecentralis	blau
6. Gyrus postcentralis	rot
7. Rest von Parietal- und Occipitalrinde	nicht markiert
8. Allocortex	braun
9. Sehrinde	gelb
10. Kerne (Globus pallidum, Thalamus, Corpus striatum, Nucleus amygdale, Geniculatum laterale und mediale)	schwarz
11. Mark	nicht markiert

2.4 Mathematische Bearbeitung des Zahlenmaterials

2.4.1 Ermittlung der relativen Volumenanteile und der Absolutvolumina

Die oben definierten Hirnbereiche wurden mittels eines 1 cm^2 Gitterrasters (34) durch Punktzählung (17, 20, 34) ausgezählt und die Summen festgehalten. Dieses wurde pro Hirnbereich über alle Schnitte neunmal wiederholt. Außerdem wurde die Gesamtsumme aller Punkte pro Hemisphäre ermittelt.

Die relativen Volumina, d.h. die Volumenanteile der definierten Hirnbereiche am Gesamtvolumen (7), wurden mit den Mengenanteilen der auf sie geworfenen Punkteschar bestimmt (17, 34). Die Größenordnung ist dimensionslos und wird in Prozentzahlen ausgedrückt.

$$V_v = P_p = \frac{P_i}{P_T}$$

Volumenanteil d. def.Bereiches (20, 34)	= Punktzahl =	mittlere Punktzahl d. Bereiches Gesamtpunktzahl aller Bereiche einer Hemisphäre
---	---------------	--

Zur Berechnung der Absolutvolumina wurde nach Weibel (34) $V_v = P_p$ gesetzt, unter der Voraussetzung, daß ein Punkt einen Würfel von 1 cm Länge und Breite und 1 cm Tiefe, die gleich der Scheibendicke ist, repräsentiert. Die Dimension ist dann cm^3 .

2.4.2 Ermittlung der relativen Oberflächenanteile und der Absolutoberfläche

Zur Berechnung der relativen Oberflächenanteile der definierten Hirnbereiche an der Gesamtoberfläche wurde ein Raster paralleler Linien mit 2 cm Abstand benutzt, mit Ausnahme der Sehrinde, bei der der Abstand 1 cm betrug. Hierbei ist P die Anzahl der Punkte, an denen die äußere Rindengrenze eines definierten Hirnbereiches von der Rasterlinie gekreuzt wird. Mark und Kerne wurden hier definitionsgemäß nicht berücksichtigt (34).

$$S_v = P_p = \frac{P_i}{P_T}$$

Oberflächenanteil eines def. Bereiches	= Punktzahl =	mittlere Punktzahl des Bereiches Gesamtpunktzahl aller Bereiche einer Hemisphäre
---	---------------	--

Die absoluten Oberflächen der untersuchten Gehirne wurden nach Haug (20) als gekrümmte Flächen betrachtet und unter Berücksichtigung der Schnittdicke und des Rasterlinienabstandes wie folgt berechnet.

$$S = 2 \times J \times T \times d$$

Oberfläche = 2 x Punktzahl x Scheibendicke in cm
x Linienabstand in cm

Die Dimension ist dann cm^2 .

3. MESSERGEBNISSE UND AUSWERTUNG

3.1 Darstellung der mittleren relativen Volumen- anteile

In Tabelle Nr. 1 sind die relativen Volumenanteile der einzelnen Hirnbereiche am Gesamtvolumen, das alle weißen und grauen Substanzen einschließt, nach Altersgruppen geordnet und nach rechter und linker Hemisphäre getrennt aufgeführt.

Eine geringfügige Volumenabnahme mit zunehmendem Alter läßt sich bei der Betrachtung der Werte für den Lobus frontalis, den Gyrus cingulus, den Gyrus postcentralis und die Kerne erkennen. Die Volumendifferenz zwischen alt und jung beträgt jedoch maximal nur 1,6 %.

Eine Volumenzunahme bei steigendem Alter von maximal 0,6 % zeigen der Gyrus praecentralis und die Reste von Parietal- und Occipitalrinde. Die Volumina aller anderen Hirnbereiche im vorliegenden Untersuchungsgut unterliegen bis zum 50. Lebensjahr keinen größeren Schwankungen. Es lassen sich auch keine Dominanzen der rechten oder linken Hemisphäre klar hervorheben. Einen etwas größeren Volumenanteil bei den vorliegenden Hirnen weist die linke Hemisphäre beim Lobus frontalis, Gyrus praecentralis, der Sehrinde und den Kernen auf. Der Unterschied beträgt jedoch nur Zehntelprozente. Bei den anderen Hirnantteilen erscheint die rechte Hemisphäre größer und bei der Insel ist keine Differenz zwischen rechts und links zu erkennen.

Es fällt auf, daß die Volumenanteile der Hirne der mittleren Altersgruppe die höchsten Werte zeigen und auch das Gesamtvolumen der Rinde (Tabelle 2) größer

ist als die vergleichbaren Rindenvolumina der jüngeren und älteren Altersgruppen. Bei der Gegenüberstellung der weißen und grauen Substanzen jedoch, hier als Mark und Gesamtrinde bezeichnet, ist der Markanteil der mittleren Altersgruppe der geringste und somit das Gleichgewicht wieder hergestellt. Eine Dominanz zugunsten einer Hemisphäre bei Mark und Rinde ist bei keiner Altersgruppe erkennbar, ebenso wenig wie eine Volumenabnahme in den höheren Altersgruppen. Der Markanteil mit durchschnittlich 35,3 % und der durchschnittliche Rindenanteil mit 64,4 % bleiben vom 25. bis zum 50. Lebensjahr konstant, wodurch außerdem ein konstantes Rinden-Mark-Verhältnis von etwa 2 : 1 ersichtlich wird.

VOLUMENANTEILE %						
Lebensalter	▷ 25-30 ◁	▷ 31-40 ◁	▷ 41-50 ◁			
L.frontalis	13,0	15,0	14,6	15,1	13,7	14,8
G.cingulus	3,5	2,8	3,8	3,4	2,8	2,5
Insula	1,6	1,5	1,8	1,9	1,6	1,6
L.temporalis	9,5	8,5	10,4	11,1	8,7	7,8
G.praesentr.	3,3	3,3	3,7	4,1	3,8	3,9
G.postcentr.	3,8	3,7	3,4	4,2	3,5	3,2
Rest v.Parietal u.Occipitalrinde	19,4	18,6	17,1	16,4	20,0	21,4
Allocortex	2,2	2,4	2,8	2,3	2,5	1,9
Sehrinde	1,0	1,1	0,9	0,9	0,6	1,0
Kerne	6,9	7,1	6,7	6,8	6,2	6,2

Tab.1: Darstellung der relativen Volumenanteile

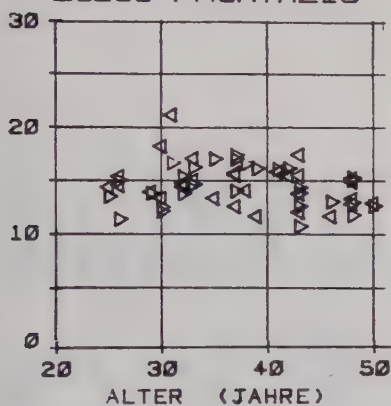
VOLUMENANTEILE %						
Lebensalter	▷ 25-30 ◁	▷ 31-40 ◁	▷ 41-50 ◁			
Mark	35,3	36,3	34,3	33,4	36,0	36,3
Gesamtrinde	64,2	63,6	65,2	66,2	63,4	63,7

Tab.2: Darstellung der relativen Volumenanteile

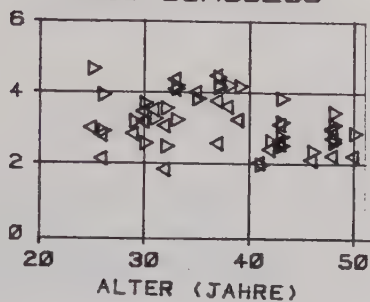
▷ rechte Hemisphäre ◁ linke Hemisphäre

VOLUMEN-ANTEILE (%)

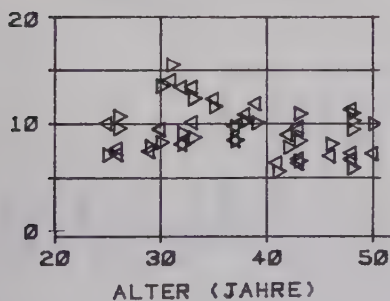
LOBUS FRONTALIS



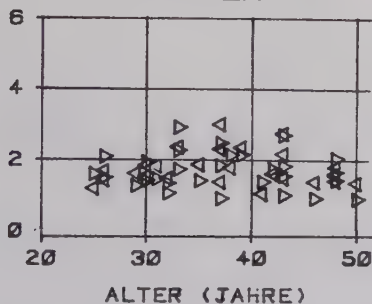
CYRUS CINGULUS



LOBUS TEMPORALIS

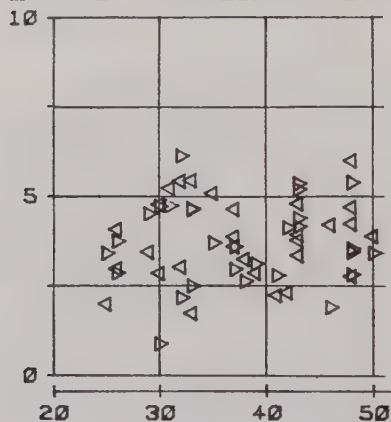


INSULA

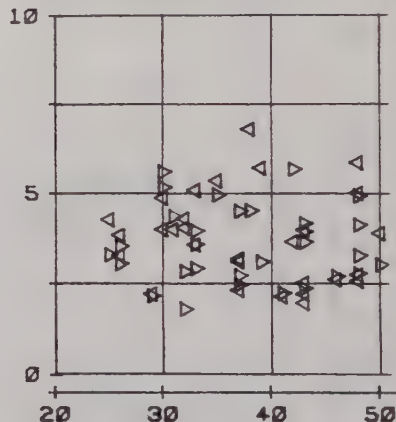


VOLUMEN-ANTEILE (%)

CYRUS PRAECENTRALIS

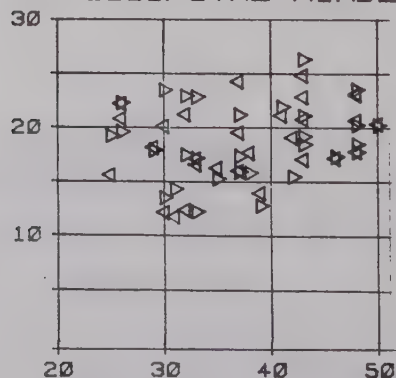


CYRUS POSTCENTRALIS



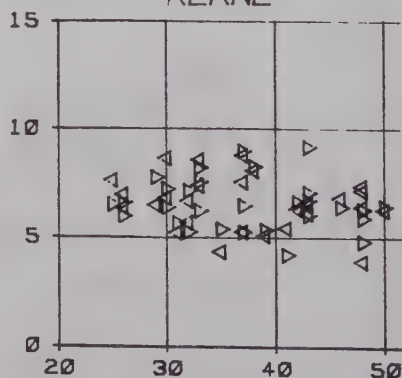
ALTER (JAHRE)

REST V. PARIETAL-
UND OCCIPITAL-RINDE

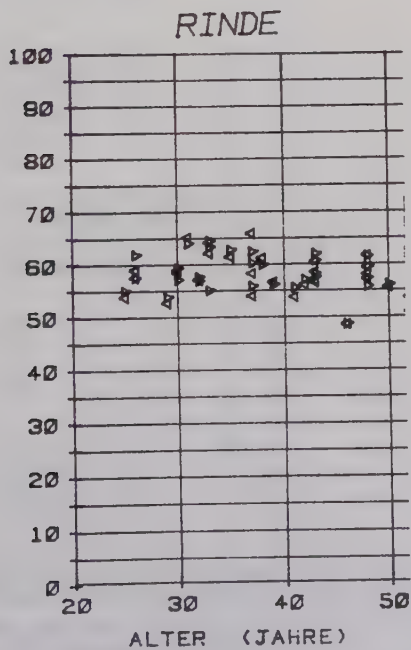
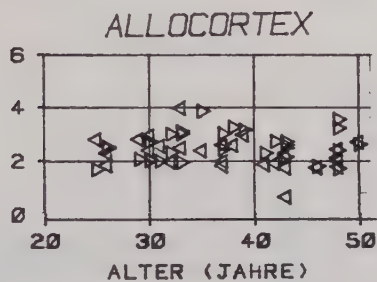
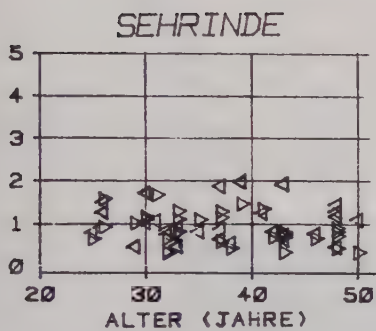


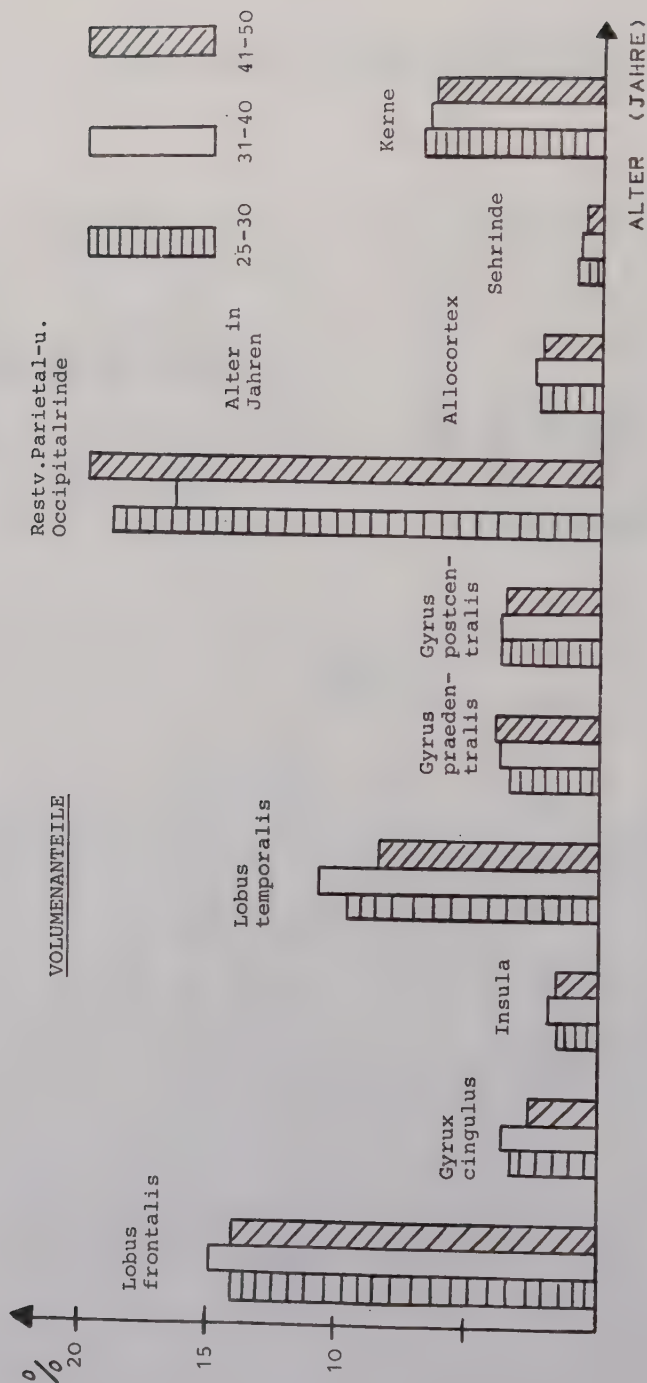
ALTER (JAHRE)

KERNE

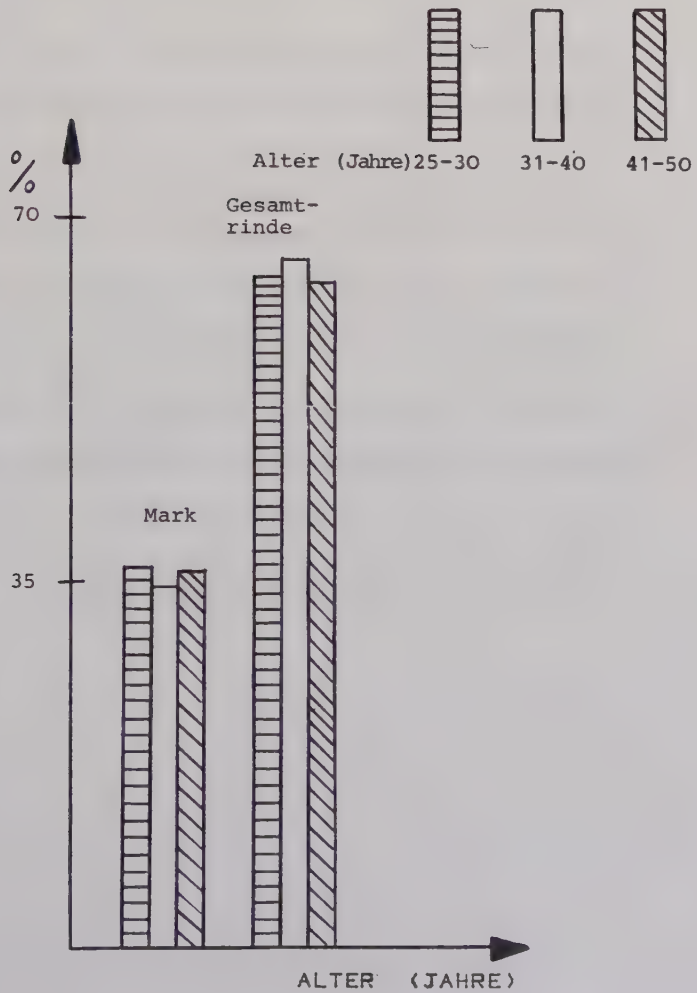


VOLUMEN-ANTEILE (%)





VOLUMENANTEILE



3.2 Darstellung der mittleren relativen Oberflächenanteile

Bei der Betrachtung der relativen Oberflächenanteile fällt zunächst auf, daß außer bei der Insel, dem Gyrus praecentralis und der Sehrinde die Anteile der rechten Hemisphäre immer größer sind. Zu einer augenfälligen Abnahme der Oberflächen mit zunehmendem Alter kommt es nur beim Gyrus cingulus um 1,4 % rechts und 0,4 % links, dem Lobus temporalis um 4,8 % rechts und 4,3 % links, dem Allocortex um 1,1 % rechts und 1 % links, und der Sehrinde um 0,4 % rechts und 0,6 % links. Die Anteile von Parietal- und Occipitalrinde nehmen dagegen rechts um 7,6 % und links um 6,2 % zu. In den anderen Anteilen ist keine mit dem Alter zusammenhängende Veränderung der Oberflächenwerte nachzuweisen. Inwiefern sich die Oberflächenwerte verbindlich diskutieren lassen, wird in der anschließenden Fehlerbetrachtung geklärt werden müssen.

3.3 Vergleich vom Absolutvolumina und Oberflächen mit dem Gewicht unsezierter Hirne

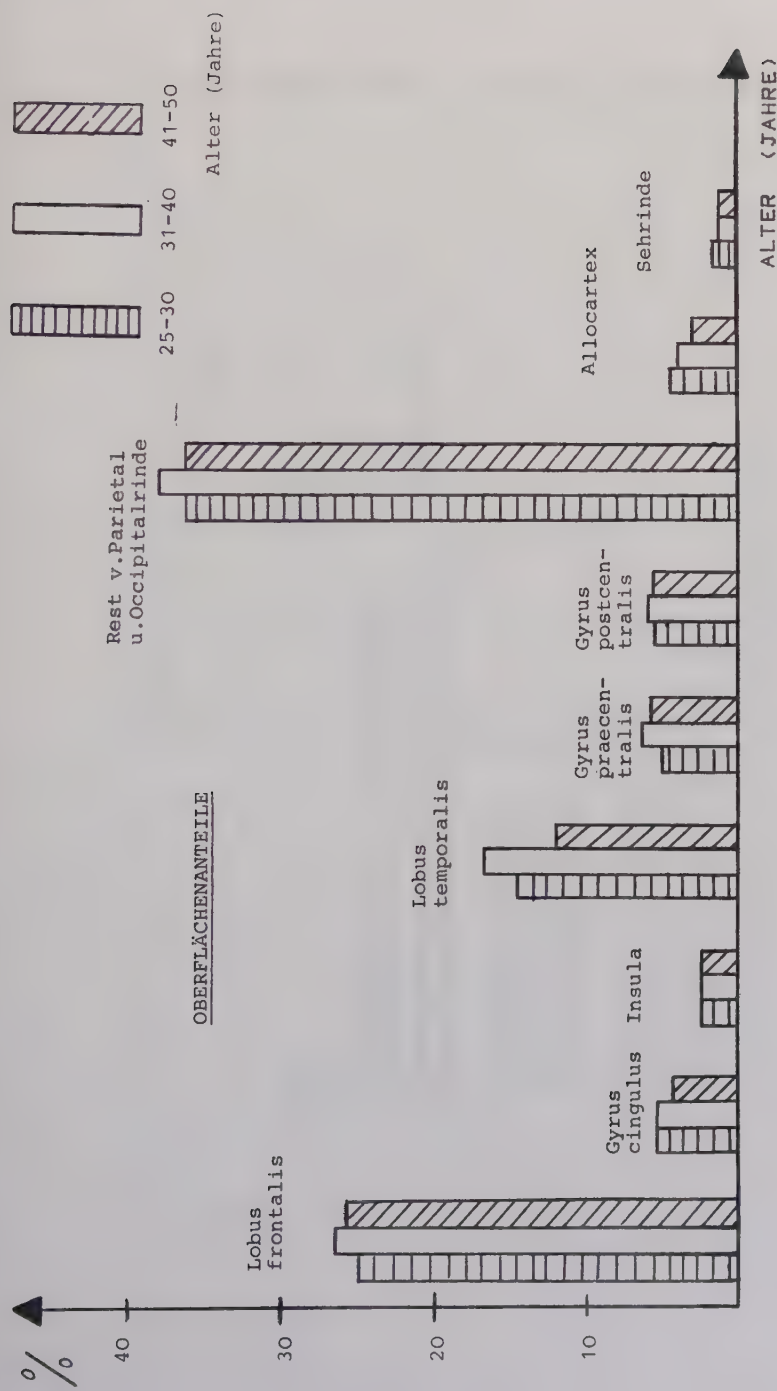
Interessant wird der Vergleich der mittleren Gewichte der seziierten Gehirne mit den absoluten Volumina und Oberflächen pro Altersgruppe. In der Altersgruppe von 25 bis 30 Jahren liegt das Hirngewicht mit 1479 g am höchsten. Entsprechend hoch ist auch das Absolutvolumen mit 1094 cm^3 und die absolute Oberfläche mit 1892 cm^2 . In der Gruppe der 31 bis 40-jährigen sinken die Werte, angefangen vom mittleren Hirngewicht mit 1343 g, dem Absolutvolumen mit 983 cm^3 und der absoluten Oberfläche mit 1786 cm^2 , um in der ältesten Gruppe der 41 bis 50-jährigen wieder anzusteigen, ohne jedoch die Werte der 25 bis 30-jährigen zu erreichen. Hier liegt das mittlere Hirngewicht bei 1433 g, das Absolutvolumen bei 985 cm^3 und die absolute Oberfläche bei 1811 cm^2 .

OBERFLÄCHENANTEILE %						
Lebensalter	▷ 25-30 ◁	▷ 31-40 ◁	▷ 41-50 ◁			
L.frontalis	23,5	26,7	26,1	25,8	25,8	23,6
G.cingulus	5,5	4,8	5,4	5,0	4,8	3,9
Insula	2,3	2,5	2,2	2,7	2,3	2,5
L.temporalis	16,0	13,7	17,1	15,8	12,8	11,0
G.praecentr.	5,1	5,1	5,6	6,6	5,6	5,3
G.postcentr.	5,1	6,1	5,5	6,0	5,7	4,9
Rest v.Parietal u.Occipitalrinde	36,3	34,8	32,2	32,8	39,8	39,0
Allocortex	4,4	4,3	4,0	3,9	3,4	3,2
Sehrinde	1,8	1,7	1,4	1,4	1,2	1,3

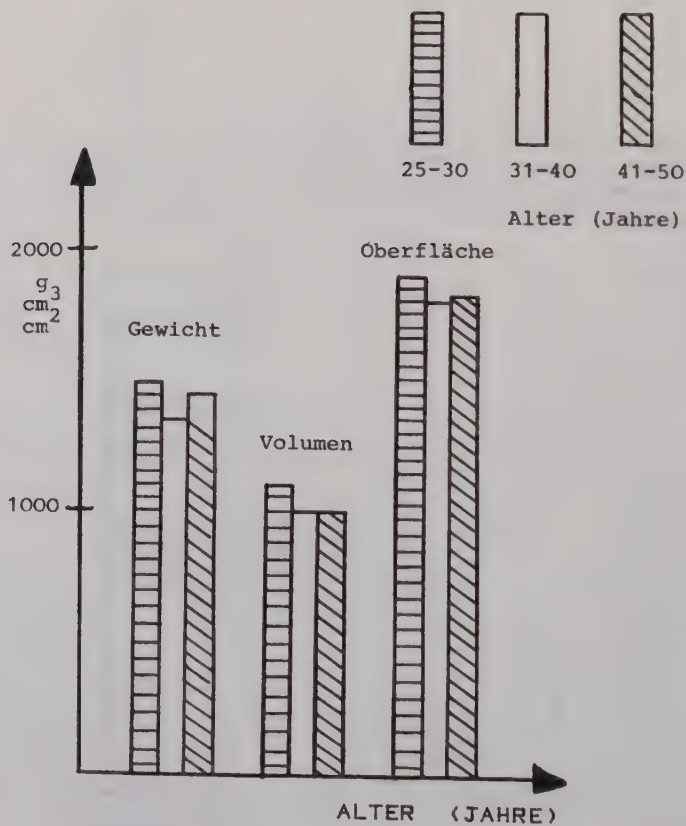
Tab. 3: Darstellung der relativen Oberflächenanteile

	ABSOLUT-GEWICHT	VOLUMEN	OBERFLÄCHE
Lebensalter	25-30	31-40	41-50
Gewicht (g)	1479	1343	1433
Volumen (cm ³)	1094	983	985
Oberfläche (cm ²)	1892	1786	1811

▷ rechte Hemisphäre ◀ linke Hemisphäre



Absolutgewicht-, Volumina-, Oberflächen



4. DISKUSSION

Altern ist ein "atrophisierender Prozeß" (Spatz 1926, (21)), der alle Organe erfaßt und auch nicht vor dem menschlichen Gehirn halt macht. Der Endzustand ist die "primäre (eigentliche) Atrophie" (21), die diffus alle Hirnteile ergreift. Allerdings sollen die phylogenetisch jüngeren Anteile wie Lobus frontalis, Lobus temporalis und Lobus parietalis, sowie die linke Hemisphäre vom Altersprozeß früher ergriffen werden (11, 15, 16, 21) als die phylogenetisch älteren, zu denen der Lobus occipitalis und die Sehrinde gehören (9, 13). Die letztere gehört nach Haug (13) zu den stabilsten Cortexanteilen. Jene atrophischen Veränderungen treten allerdings erst im höheren Alter makroskopisch sichtbar auf, d.h., ungefähr ab dem 60. Lebensjahr, obwohl das Hirngewicht bereits ab dem 45. Lebensjahr allmählich abnimmt (21, 30). Da bei der vorliegenden Untersuchung nur Hirne von 25 bis 50-jährigen berücksichtigt wurden, dürften sich keine auffälligen Volumenabnahmen weder in den einzelnen Hirnanteilen noch am Gesamthirn zeigen. Dieses bestätigt sich beim Vergleich der relativen Volumina der Hirnanteile miteinander, die nach rechter und linker Hemisphäre getrennt betrachtet wurden. Die Wertschwankungen sind zu minimal, außer beim Lobus temporalis, dem Gyrus postcentralis und den Kernen, um von einem allmählichen altersbedingten Schrumpfungsprozeß sprechen zu können. Die geringfügige Volumenabnahme des Lobus frontalis, des Lobus temporalis und des Gyrus postcentralis in der höchsten Altersgruppe würde für die Annahme sprechen, daß in den phylogenetisch jüngsten Gehirnteilen der Alterungsprozeß doch relativ früh einsetzen könnte. Zu beachten wäre, daß der Lobus frontalis, der z.B. lt. Eggers (9) eine Volumenabnah-

me von 7 % zeigen kann, im vorliegenden Untersuchungsgut nur um 0,7 % rechts und um 0,8 % links kleiner wird, was wieder für ein späteres Einsetzen des Altersinvolutionsprozesses spräche. Beim Vergleich der relativen Volumina der weißen und grauen Substanzen läßt sich ebenfalls keine altersabhängige Volumenabnahme erkennen. Die Werte bleiben erstaunlich konstant, wenn man bedenkt, daß Zilles (35) feststellte, daß die weißen Substanzen im Alter doppelt so schnell schrumpfen sollen wie die grauen. Das Verhältnis Mark : Rinde blieb ebenfalls mit 35,3 : 64,7 oder ca. 1 : 2 konstant. Jäger (21) hat sich zwar ausführlich mit dem Mark-Rindenverhältnis beschäftigt und durch Planimetrieren ein normales Verhältnis von 45,5 : 54,5 postuliert, aber dieses Ergebnis wird durch die geringe Anzahl der untersuchten Hirne und der bis zu zweijährigen Lagerung in Formalin zweifelhaft. Im vorliegenden Untersuchungsgut läßt sich jedenfalls keine altersabhängige Volumenabnahme an Mark und Gesamtrinde nachweisen.

Bei der Betrachtung der Oberflächenanteile fällt schon mehr ins Auge, daß die Werte bei den 41 bis 50-jährigen in den meisten Bereichen abnehmen und nur im Lobus parietalis und Lobus occipitalis eine Zunahme zu verzeichnen ist. Da das Hirn, wie bekannt ist, als Gesamtheit atrophiert und ab dem 45. Lebensjahr allmählich an Gewicht verliert, wäre eine geringfügige Schrumpfung der Oberflächen bei den bis zu 50-jährigen durchaus vertretbar. Auch Herta Böinig (3) stellte im fünften Lebensjahrzehnt eine zunehmende Vergrößerung der Differenz zwischen Schädelkalotte und Hirnvolumen fest, womit auch eine Verkleinerung der Oberfläche verbunden sein müßte. Die Oberflächenschrumpfung könnte auch deshalb früher als die relative Volumenab-

nahme in Erscheinung treten, da sich die atrophisierenden Prozesse in einer Verstärkung des Rindenreliefs (26), einer Verschmälerung der Windungen und einer Vertiefung der Furchen ankündigen.

Abschließend wurden mittleres Gewicht der seziierten Hirne, deren Absolutvolumina und absoluten Oberflächen nach Altersgruppen geordnet noch einmal gegenüber gestellt. Übereinstimmend berichten viele Untersucher (4, 22, 28, 30), daß das Maximum des Hirngewichts zwischen dem 18. und 30. Lebensjahr liegt. Dies konnte auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden. Die Größe des Absolutvolumens und der absoluten Oberflächen verhält sich gleichsinnig dem Gewicht. Die niedrigsten Werte weist die Altersgruppe der 31-bis 40-jährigen auf, was den Untersuchungen von Marchand entsprechen würde (4). Im vorliegenden Untersuchungsgut fanden sich in dieser Altersgruppe aber auffallend viele körperlich kleine Männer mit entsprechend kleineren Hirnen (30), worauf die Werte mit größerer Wahrscheinlichkeit zurückzuführen sind. Die dritte Gruppe der 41- bis 50-jährigen zeigt dann wieder höhere Werte, die aber mit früheren Untersuchungen übereinstimmend, unter denen der 25-bis 30-jährigen liegen, was nicht unbedingt nur auf eine beginnende Atrophie zurückzuführen wäre, sondern auch durch den mit zunehmendem Alter bedingten Flüssigkeitsverlust der Gewebe (6, 26) und nachfolgender Zellverdichtung verursacht sein könnte.

Die Werte der Volumina liegen deutlich unter Vergleichswerten von Jäger (21) und Bönig (3) in den entsprechenden Altersgruppen. Hier sollte man daran denken, daß beide Untersucher das Volumen mit anderen

Methoden bestimmten, da Punktzählverfahren damals noch nicht üblich waren.

Abschließend kann man sagen, daß es beim vorliegenden Untersuchungsgut zu keiner signifikanten Volumenabnahme in den einzelnen Hirnanteilen kommt, was die Hypothese von Haug (16) bestätigen würde, daß die Alterungsprozesse doch erst jenseits des 60. Lebensjahres makroskopisch quantitativ faßbar werden. Im vorliegenden Fall ist ebenfalls die Bevorzugung der Alterungsprozesse von bestimmten Hirnanteilen noch nicht so deutlich ausgeprägt, daß man von einer definitiven altersbedingten Schrumpfung sprechen könnte. Zwar nehmen Gewicht, Volumen und Oberfläche parallel zu einander in der Gruppe der 41- bis 50-jährigen geringfügig ab, es spiegelt sich aber noch nicht auf den auszuwertenden Hirnschnitten makroskopisch wider.

Zum Schluß wäre noch zu bedenken, bis zu welchem Grade man die hier gewonnenen Aussagen als verbindlich hinstellen darf, da sich doch eine Menge Fehlermöglichkeiten ergaben, die auch bei sorgfältiger Arbeit nicht zu vermeiden waren.

Zunächst sollte man das sehr unterschiedliche Quellungs- und Schrumpfungsverhalten in Formalin bedenken (4, 21). Um diesen Punkt weitgehend zu neutralisieren, wurden die vorliegenden Gehirne mindestens 10 Wochen lang fixiert, um danach in etwa ihr Frischgewicht wieder zu erreichen (20, 32). Bei der Präparation bis zum fertigen Schnitt kam es zu Manipulationen an Volumen und Oberfläche. Beim Kennzeichnen der Hirnanteile verwischten Strukturgrenzen durch Auslaufen der Farbe, was zu unklaren Grenzsituationen

mit Fehlinterpretationen führen konnte. Haug (23) setzt für diese Fehlermöglichkeiten von vornherein eine Fehlerquote von 10 % an. Um auch bei dieser Fehlerquote zu bleiben, sollte die Stichprobe möglichst groß sein und die Untersuchungen nach statistischen Regeln durchgeführt werden (18), d.h., auch schiefe Schnitte und unklare Details sollten mit in die Auswertung eingehen, wie es durch neunmaliges Auszählen jeder Schnittebene geschah. Gerade bei der Messung verschiedener Grauwerte ist es wichtig, daß die Strukturen möglichst groß erscheinen, um Irrtümer bei der Differenzierung der Grisea zu vermeiden. Die Entscheidung, von den Hirnschnitten Papierbilder im Maßstab 1 : 1 herzustellen, schloß Fehlerquellen diesbezüglich weitgehend aus.

Bis hierher kann man davon ausgehen, daß die Fehler im üblichen Rahmen blieben. Eine weitere mögliche Fehlerquelle lag in der Auswahl des Rasters. Nach Weibel (34) muß man einen relativen Fehler E_{V_v} mit einkalkulieren, der von der Rastergröße und der davon abhängigen Anzahl an Trefferpunkten und der Größe des zu messenden Volumenanteils bzw. der Strukturgröße abhängt. Mathematisch drückt Weibel (34) es so aus:

$$E_{V_v} = 0,6745 \sqrt{\frac{1 - V_v}{P_T \cdot V_v}}$$

Um diesen relativen Fehler möglichst gering zu halten, wäre es am günstigsten, ein enges Raster mit vielen Punkten auf ein großes Meßfeld zu legen, was

bedeutet, daß die zu messenden Strukturen relativ groß im Verhältnis zum Raster sein sollten, um allzugroße Ungenauigkeiten zu vermeiden. Daher ist es zweifelhaft, ob, die anderen Fehlermöglichkeiten mitbedacht, die Messungen der relativen und absoluten Oberflächen verbindlich interpretiert werden können, da der Rasterlinienabstand hier, mit Ausnahme der Messung der Sehrinde, 2 cm betrug, was für so kleine Hirnanteile wie Allocortex, Insel, Gyrus cingulus und Gyrus prae- und postcentralis mit Sicherheit zu groß war. Es wäre deshalb empfehlenswert, die Oberflächenmessungen mit einem 0,5 cm-Raster zu wiederholen und nötigenfalls zu korrigieren.

Im Falle der Messung der relativen und absoluten Volumina dürfte das 1 cm^2 -Gitter raster ausreichend gewesen sein, da die vorliegenden Werte mit denen nach demselben Verfahren durchgeführten vorangegangenen Untersuchungen (9) übereinstimmen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand des vorliegenden Untersuchungsgutes von 30 männlichen Gehirnen im Alter von 25 bis 50 Jahren findet die Vermutung Bestätigung, daß im menschlichen Gehirn bzw. in seinen verschiedenen Arealen, ein physiologischer atrophischer Alterungsprozeß vor dem 50. Lebensjahr nicht makroskopisch quantitativ faßbar wird. Zur Belegung dieser schon lange gehegten Vermutung, erarbeitet mit Hilfe stereologischer Verfahren, wurde der Vergleich der relativen Volumina und Oberflächen verschiedener Hirnteile herangezogen, sowie der Vergleich der Gewichte der seziierten Gehirne mit den absoluten Volumina und Oberflächen. Die Ergebnisse der Vergleiche der nach Altersgruppen geordneten Relativvolumina und der Gewichte mit den absoluten Volumina und Oberflächen trugen zur Bestätigung der Hypothese bei, während sich die Ergebnisse der Oberflächenvergleiche als zweifelhaft herausstellten aufgrund eines methodischen Fehlers.

Der endgültige Beweis, daß die Grenze des Beginns der biologischen Alterungsprozesse tatsächlich jenseits des 60. Lebensjahres festzuhalten ist, obliegt einer weiteren Untersuchung, die sich eingehend mit Gehirnen höherer Altersgruppen auseinandersetzt.

6. LITERATURHINWEISE

- 1 Aherne, W.: Some morphometric methods for the central nervous system.
J. Neurol. Sci. 24, 221-241 (1974).
- 2 Blinkov, S.M.: Quantitative determinations of morphological structures of the central nervous system in neurology.
9. Intern. Anatomenkongreß in Leningrad, 17. - 22.8.1970.
- 3 Bönig, H.: Zur Kenntnis des Spielraums zwischen Gehirn und Schädel.
Zschr. Neurol. 94, 72-84 (1925).
- 4 Braumühl, A. von: Alterserkrankungen des Zentralnervensystems. In: Scholz, W. (ed.): Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie u. Histologie Bd. 13, I. AS. 337-353.
Springer Verl. Berlin, Göttingen/Heidelberg. (1957)
- 5 Brody, H.: Organization of the cerebral cortex.III. A study of aging in the human cerebral cortex.
J. comp. Neurol. 102: 511-556 (1955).
- 6 Bürger, M.: Altern und Krankheit als Problem der Biomorphose.
Forsch. Fortschr. dtsh. Wiss. 34: 289-292.
G. Thieme, Leipzig (1960)
- 7 Delesse, M.A.: Procédé mécanique pour déterminer la composition des roches.
Compt. rend. Acad. sc. 25, 544 (1847).

- 8 Delorenzi, E.: Constanza numerica delle cellule di Purkinje del cerveletto dell'umano in individui di varia eta.
Z. Zellforsch. 14, 310-316 (1931).
- 9 Eggers, R., D.Fischer, H.Haug: Altersabhängige Veränderungen im Großhirn des Menschen.
Eine makroskopisch-morphometrische Untersuchung.
Antwerpen 1980.
- 10 Elias, H., A.Hennig, D.E.Schwartz: Stereology: Applications to biomedical research.
Physiol. Rev. 51, 158-200 (1971).
- 11 Gellerstedt, N.: Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution.
Uppsala Lak Fören, Förh. 38, 5/8, 193-408 (1933).
- 12 Hallervorden, J.: Das normale und pathologische Altern des Gehirns. Der Nervenarzt, 28, 10, 433-443 (1957).
- 13 Haug, H.: Quantitative Untersuchungen an der Sehirinde.
Georg Thieme, Stuttgart (1958).
- 14 Haug, H.: Stereological methods in the analysis of neuronal parameters in the central nervous system.
J. Microsc. 95, 165-180 (1972).
- 15 Haug, H.: Wann beginnt der Alterungsprozeß im Gehirn? in: Altern, Zentralnervensystem,

- Pharmaka, Stoffwechsel, Edit. D. Platt. 2.
Gießener Symposium über Experimentelle
Gerontologie 16. u. 17. März 1973.
Schattauer Verlag Stuttgart, New York
(1973).
- 16 Haug, H.: Neuere Aspekte über den biologischen
Alterungsprozeß im menschlichen Gehirn.
Verh. Anat. Ges. 69, 389-395 (1975).
- 17 Haug, H.: Die verschiedenen Verfahren zur Werte-
erfassung in der biologischen Morphologie
und Stereologie.
- 18 Haug, H.: Prinzipien der quantitativen morpholo-
gischen und stereologischen Auswertung.
Verh. Anat. Ges. 71, 353-357 (1977).
- 19 Haug, H.: Interest of Stereology on central nervous
system investigations. in: Quantitative Analysis
of Microstructures in Medical Science, Biology
and Medicine. J.L. Chermant (ed.): Proceedings
of the Symposium "Quantitative Analysis of
Microstructures." 299-311, Dr. Riederer,
Stuttgart (1978a).
- 20 Haug, H.: The Significance of Quantitative Stereolo-
gic Experimental Procedures in Pathology.
Path. Res. Pract. 166, 144-164 (1980).
- 21 Jäger, R.: Inhaltsberechnungen der Rinden- und Mark-
substanz des Großhirns durch planimetrische
Messungen.
Arch. Psychatrie 54, 261-272 (1914).

- 22 Marchand, F.: Über das Hirngewicht des Menschen.
Biol. Zbl. 2, N. 12 (1902).
- 23 Hempel, K.J.: Quantitative und topische Probleme
der Altersvorgänge im Gehirn. aus: Verhand-
lungen der Dtsch. Ges. f. Path. G. Seifert
(ed.), 52. Tagung, 2. - 6.4.1968, Gustav
Fischer Verlag, Stuttgart (1968).
- 24 Hennig, A.: Kritische Betrachtungen zur Volumen-
und Oberflächenmessung in der Mikroskopie.
Zeiss-Werke, 30, 3-12 (1958).
- 25 Höpker, W.: Das Altern des Nucleus dentatus.
Z. Altersforsch. 5, 256-277 (1944/51).
- 26 Orthner, H., W. Sendler: Einige Ergebnisse makros-
kopisch-quantitativer Hirnforschung. aus:
Verhandlungen der Dtsch. Ges. f. Path.
G. Seifert (ed.) 52. Tagung 2. - 6.4.1968,
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1968).
- 27 Peter, G., P. Mehraein: Über das physiologische
und pathologische Altern des Gehirns,
Fortschr. der Medizin 15, 855-920 (1976).
- 28 Reichardt, M.: Schädelinnenraum, Hirn und Körper.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1965).
- 29 Schlenska, G.: Anat. Entwicklungs-Geschichte 128:
47-59 (1969).
- 30 Spann, W., H.O. Dustmann: Das menschliche Hirnge-
wicht und seine Abhängigkeit von Lebensalter,
Körperlänge, Todesursache und Beruf.

Dtsch. Zschr. Gerichtl. Med. 56, 299-317
(1965).

- 31 Treff, W.: Zur Frage der Nervenzellrarefizierung
im alternden Gehirn des Menschen.
Fortschr. der Medizin. 92, 478-486 (1974).
- 32 Tusch-Bauer, E.: Über das Quellungsverhalten von
Gehirnen in Formalin.
Diss. München (1979).
- 33 Weibel, E.R., H. Elias: Introduction to Stereology
and morphometry. in: Weibel, E.R., H.Elias
(eds.): Quantitative methods in morphology.
3-19, 89-98, Springer, Berlin-Heidelberg-
New York (1967).
- 34 Weibel, E.R.: Coherent Test Systems for Stereolo-
gical Analysis by Point Counting.
University of Berne (1974).
- 35 Zilles, K.: Morph. Jb. 118: 234-273 (1972).

Herrn Prof. Dr. W. Spann möchte ich meinen aufrichtigen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, alle notwendig gewesenen Arbeiten in seinem Institut durchführen zu können.

Herrn Dr. M. Schuck möchte ich für die freundliche Beratung und Unterstützung während der ganzen Dauer der Arbeit danken.

Ebenso gilt mein Dank Frau Ingrid Walter für ihre Hilfe bei der technischen Durchführung der Präparation unseres Untersuchungsmaterials.

LEBENS LAUF

13.7.53	geboren in Hamm/Westfalen als älteste Tochter des Facharztes für Radiologie Dr.med.Karl-Heinz Flessenkämper und seiner Frau Lore, geb.Königs, röntgenolog.-technische Assistentin.
1960 - 64	Grundschule in Lippstadt/Westf.
1964 - 71	Neusprachliches Gymnasium "Marienschule" bis zur 12. Klasse.
1971 - 72	Studienaufenthalt mit Schulbesuch in Newton Falls, Ohio, USA
1972 - 73	13.Klasse Marienschule, Lippstadt
Februar 1973	Abitur
Sommersemester 1973	Anglistik, Amerikanistik, Univ. München
Wintersemester 1973-74	Zulassung zum Studium der Medizin an der Univ. München
August 1975	Ärztliche Vorprüfung
März 1977	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Sept.-Dez. 1978	Famulatur in Buffalo, N.Y., USA und San Francisco, California, USA
März 1979	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
15.April 1979 - 23. März 1980	Praktisches Jahr, Innere Medizin und Chirurgie am Kreiskrankenhaus Starnberg, Nuklearmedizin und Radiologie an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Univ. München
August/September 1980	Beginn der Radiologischen Facharztweiterbildung an der Chir. Klinik der Univ. München
1. November 1980	Fortsetzung der Facharztweiterbildung an der Radiologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Bamberg
29.November 1980	Eheschließung mit dem Chirurgen Dr. med. Lutz Schimmelpfennig

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197